

**Disseminierte intravaskuläre Gerinnung und
lösliche Fibrin-Monomer-Komplexe bei
asphyktischen Neugeborenen**

Hartmut Scholz

1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551921_0029

Aus der I. Frauenklinik und
Hebammenschule der Universität München

Disseminierte intravaskuläre Gerinnung und lösliche
Fibrin-Monomer-Komplexe bei asphyktischen Neugeborenen

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

in der gesamten Medizin

verfaßt und einer hohen medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilian Universität

zu München

vorgelegt von

Hartmut Scholz

aus Fürth am Berg

1974

Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät

Berichterstatter: Priv.-Doz.Dr.med.H.Graeff

Mitberichterstatter: Prof.Dr.med.J.Zander

Dekan: Prof.Dr.med.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 7.5.1974



Meinen lieben Eltern
und
meiner lieben Frau

Inhaltsverzeichnis :

A	Einleitung	1
B	Material und Methoden	4
	I Material	4
	II Methoden	66
C	Ergebnisse	12
	I Äthanol-Test	12
	II Thrombocyten	13
	III Fibrinogen	15
	IV Apgar-Werte	19
	V Blutgasanalysen	23
	VI Weitere klinische Parameter	24
	VII Übersichtstabellen	26
D	Kasuistik	33
E	Diskussion	37
F	Zusammenfassung	44
G	Literaturverzeichnis	45

A. Einleitung:

Unter den Ursachen der mütterlichen Sterblichkeit steht der Tod durch Schock und Verblutung mit an erster Stelle. Störungen der Blutgerinnung können zum Verbluten und zum Tod im Schock führen. Sie gehören zu den schwersten Komplikationen in der Geburtshilfe. Das geburtshilfliche Handeln können sie entscheidend bestimmen, zumal Störungen der Hämostase auch für das Schicksal des Fetus von wesentlicher Bedeutung sein können.

Die Häufigkeit der Koagulopathien bei Neugeborenen ist nicht genau bekannt. Ältere Angaben sprechen von 0,7 - 0,8 % der Neugeborenen (Javert u. Moore, 1960; Salomonson, 1939; Willi, 1969). Nach neueren Untersuchungen (Künzer, 1970) dürften sie bei einer Häufigkeit von 1 : 100 liegen.

An der Spitze der pathogenetisch bedeutsamen Prinzipien für die perinatalen Gerinnungsstörungen steht der perinatale Kreislaufschock. Diese Erkenntnis verdanken wir hauptsächlich patho-histologischen Untersuchungen.

Seit den Untersuchungen von Lasch und Mitarbeitern (1967) sowie Hardaway (1966) und McKay (1964) ist bekannt, daß fibrinreiche, disseminiert auftretende intravasale Gerinnung als morphologisches Äquivalent eines Kreislaufschocks gelten können.

Über die disseminierte intravasale Gerinnung im Tierexperiment und beim erwachsenen Menschen liegen zahlreiche Beobachtungen vor (z.B. Diss.intravas.Gerinnung, Ch. Schneider; W.H. Seegers; D.G. McKay; Verbrauchskoagulopathie, H.G. Lasch; Thrombohämorrhagisches Phänomen, H. Selye; Übersicht bei Kuhn u. Graeff, 1970); inzwischen gibt es mehrere Berichte über perinatale disseminierte intravaskuläre Gerinnungsvorgänge beim Kind in der Perinatalperiode (Bohle, 1960; Boyd, 1965; 1966; 1967; Bleyl und Kuhn 1967; Bleyl, 1968; Kuhn u. Mitarbeiter, 1970; Hatherway u. Mitarbeiter, 1969; Künzer u. Mitarbeiter, 1970).

Bleyl und Mitarbeiter (1969) sowie Wegner haben gezeigt, daß disseminierte intravasale Gerinnsel als Schockäquivalent bei perinatalen Todesfällen im Gefolge von Geburtskomplikationen außerordentlich häufig sind.

Eine ausgedehnte Studie von Bleyl und Büsing (1969) läßt die Häufigkeit disseminierter intravaskulärer Gerinnungsprozesse bei intrauterin oder extrauterin verstorbenen Neugeborenen erkennen. In 195 von 296 untersuchten Fällen wurde intravaskuläres Fibrin nachgewiesen.

Neuere Erkenntnisse sprechen dafür, daß Störungen der Gerinnung auch für die Entstehung des Respiratory Distress Syndrom (RDS) eine wichtige Rolle spielen. So haben Bleyl und Mitarbeiter gezeigt, daß bei der Obduktion perinataler Todesfälle mit pulmonalen hyalinen Membranen in 86 % der Fälle (Wegner 43 %) disseminierte intravasale Gerinnsel in der terminalen Strombahn von Leber, Lungen, Nebennieren, Milz und Nieren nachweisbar waren.

Die disseminierte intravaskuläre Gerinnung (DIG) ist häufig ein passagerer Vorgang, der sich dem Nachweis *in vivo* entziehen kann und keine klinische Relevanz erreicht. Um jedoch dieses Frühstadium, aus dem sich eine massive disseminierte intravaskuläre Gerinnung entwickeln kann, erkennen zu können, erscheint es sinnvoll zu versuchen, die Frühstadien der pathologischen Fibrinbildung im Sinne der disseminierten intravaskulären Gerinnung zu erfassen.

Mit dem von Godal und Abildgaard 1966 entwickelten Äthanoltest (AT) gelingt es, Fibrinmonomere im strömenden Blut nachzuweisen. Dieser Test hat sich zur Früherkennung der disseminierten intravaskulären Gerinnung als günstig erwiesen (Streiff und Mitarbeiter 1968; Kuhn 1968; 1970; Kuhn und Graeff 1970).

In einer neueren, von Kuhn und Bröcker durchgeführten Studie wurden bei einer Gruppe asphyktischer Kinder statistisch signifikant gehäuft Fibrinmonomere im Nabelvenenplasma beobachtet (positiver ÄT) (Kuhn et al. 1970).

In der vorliegenden Studie wurden die klinischen Daten einer Gruppe von Kindern mit positivem ÄT gesammelt, und einer Gruppe von Kindern mit negativem ÄT gegenübergestellt. In einer parallel dazu durchgeführten biochemischen Studie wurden die Plasmaproben mit Hilfe der Poly - Acryl - Amid - Gel - Elektrophorese und Intra- Gel - Immunpräzipitation aufgearbeitet, um eventuelle Korrelationen zwischen positivem Äthanoltest und biochemisch nachweisbaren Fibrinogen - Abbauprodukten herzustellen.

Aus diesem Grunde sind diese beiden, in sich abgeschlossenen Arbeiten, als Teile einer Teamarbeit aufzufassen.

B. Material und Methoden

I. Material

1. Reagenzien

a) Für die Blutsammlung:

Citrat - Trasylol - Gemisch: ph 7,5

Na - Citrat - 2 - hydrat 3,8 g

TES 1,38 g

(= N - Tris hydroxy-methyl

Methyl - 2 - amino - Methansulfid,

Molekulargewicht 229,24)

10 ml Trasylol 100 000 E (Bayer Leverkusen)

ad 100 ml aqua dest.

b) Thrombocytenzählung:

Novocain - Kochsalz - Lösung:

Novocain - Chlorid krist. reinst. 2,0 g

Na - Chlorid krist. reinst. 0,2 g

ad 100 ml aqua dest.

c) Äthanol - Test:

Äthanol - TES - Puffer - Lösung (ph 7,8 ;

Ionenstärke 0,06)

Herstellung: Zu 350 ml aqua dest. 13,7 g TES

Einstellen auf ph 7,8 mit 1/10

NaOH - Lösung

das Ganze ad 500 ml aqua dest.

anschließend 500 ml Äthanol zugeben.

d) Fibrinogenbestimmung:

Partigen - Fibrinogen - Platte

(Behring - Werke, Marburg)

Standard - Human - Plasma (Citrat - Plasma
für gerinnungsphysiologische Untersuchungen,
Behring - Werke, Marburg /0607 ORKL)

zur Herstellung einer Eichlösung

Test - Thrombin

TES - Puffer ph 7,5 :

TES (sulfo) 13,75 g

NaCl 5,25 g

ad 1000 ml aqua dest.

Physiologische NaCl - Lösung

Merthiolat - Lösung

Amidoschwarz 10 B (zum Färben)

Methanol - Eisessig - Lösung (zum Entfärben)

Essigsäure (96 %) 1 Teil

Methanol 9 Teile

2. Geräte

a) Zur Blutsammlung:

Monovetten (Sarstedt) 10 ml

Einmalkanülen

Eiswasserbad

b) Zur Thrombocytenzählung:

Erythrocytenpipette

Neubauer - Zählkammer

Feuchte Kammer (Petri - Schale mit Deckel,
Boden mit Schaumgummi aus-
gelegt, befeuchtet)

Phasenkontrastmikroskop (Leitz-KG, Wetzlar)

- c) Fibrinogenbestimmung:
Hamilton - Spritze
Waagrechte Arbeitsplatte
- d) Äthanol - Test:
Pipette mit Peleus - Ball
Wasserbad mit Thermostat (20 Grad Celsius)
Glashäckchen

II. Methoden

1. Blutentnahme:

a) Bei vaginaler Entbindung:

Unmittelbar nach Geburt des Kindes, nach Abklemmen der Nabelschnur, wurde die Nabelvene mit einer Einmalkanüle punktiert. 9,0 ml Venenblut wurden in eine Monovette mit 1,0 ml Citrat - Trasylol - Gemisch vorsichtig aufgezogen. Die Durchmischung des Blutes mit dem Antikoagulans wurde durch den geschilderten Aufziehvorgang und durch einmaliges Umwenden der mit einem Parafilm verschlossenen Monovette erreicht.

Die Vene wurde nur einmal punktiert. Waren die 10 ml Blut nicht auf Anhieb zu gewinnen, so wurden die Proben verworfen.

Anschließend wurden die Monovetten zum Transport ins Labor in ein Eiswasserbad gestellt. Die Verarbeitung des Blutes erfolgte dann sofort.

b) Bei Schnittentbindung:

Das Blut wurde aus einem abgeklemmten und dann abgetrennten Teil der Nabelschnur gewonnen. Es wurde darauf geachtet, daß die Placenta zur Zeit des Abklemmens noch nicht gelöst war.

2. Thrombocytenzählung:

Vor dem Zentrifugieren wurde Citrat - Trasylol-Vollblut in die Erythrocytenpipette bis 0,05 aufgezogen und bis 1,01 Novocain - Lösung nachgezogen. Die Pipette wurde durch rotierende Bewegungen in der Hand zart durchmischt. Anschließend blieb sie bei Zimmertemperatur 20 Minuten ruhig liegen. Darauf wurden die ersten Tropfen verworfen und dann die Neubauer - Zählkammer vom oberen und unteren Rand her gefüllt. Dann wurde die Zählkammer für 20 Minuten in der feuchten Kammer bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Die Auszählung erfolgte im Anschluß daran unter dem Phasenkontrastmikroskop. Es wurden zwei große Quadrate (bestehend aus jeweils 16 kleinen Quadraten) ausgezählt. Die so erhaltene Anzahl der Thrombocyten wurde mit dem Faktor 1111 multipliziert um die Anzahl der Thrombocyten pro ccm Blut zu erhalten.

Die Neubauer - Zählkammer und das Deckglas müssen zur Vermeidung von Verunreinigungen vor der Füllung durch Abreiben mit Äther - Alkohol peinlich sauber gehalten werden. Die Unterscheidung zwischen etwaigen Verunreinigungen und Thrombocyten wurde durch Drehen an der Mikrometerschraube getroffen.

3. Äthanol - Test

a) Herstellung des plättchenarmen Plasmas.

Die gesammelten Blutproben wurden aus dem Eiswasserbad in eine Kühlzentrifuge gegeben und dort bei 4 Grad Celsius und 5000 Umdrehungen/Minute und 2000 g 20 Minuten lang zentrifugiert. Nachdem die Zentrifuge nach 20 Minuten ruhig ausgelaufen war (kein starkes Abbremsen, sonst eventuelle Verunreinigung des Plasmaüberstandes), wurde das Röhrchen vorsichtig herausgenommen und in einen Reagenzglasständer gestellt.

Dort wurde der Überstand mit einer Pipette abgesaugt, wobei ein gewisser Plasmaüberstand belassen wurde, um ein Ansaugen von Erythrozyten zu vermeiden.

b) Durchführung des Äthanol - Testes

Zu einem Milliliter plättchenarmen Plasmas wurden 0,15 ml (= Godal I) bzw. 0,30 ml (= Godal II) Äthanol - TES - Pufferlösung gegeben. Anschließend wurde das Reagenzglas mit Parafilm verschlossen, einmal gründlich durchgeschüttelt (um eine gleichmäßige und schnelle Durchmischung zu erreichen) und in ein Wasserbad von 20 Grad Celsius gebracht (um Temperatenausgleich zu erreichen). 10 Minuten lang wurde das Reagenzglas ruhig stehengelassen, dann wurde die Beurteilung des Tests vorgenommen. Hierzu brachte man das Röhrchen in die horizontale Lage, bzw. versuchte man mit einem Glashäckchen aus dem Reagenzglasinhalt Fäden zu ziehen.

c) Beurteilung

- c₁ Plasma, welches ein mit bloßem Auge sichtbares gelartiges Gerinnsel enthielt, das sich auch nach mehrmaligem Schütteln nicht wieder auflöste, wurde als "Äthanol-Test positiv" gewertet. Die entsprechenden Neugeborenen wurden in die Gruppe mit positivem ÄT aufgenommen.
- c₂ Plasma, welches kein sichtbares gelartiges Gerinnsel enthielt, und auch keine Fädchen zeigte, wurde als "Äthanol-Test negativ" gewertet. Die entsprechenden Neugeborenen wurden in die Gruppe mit negativem ÄT aufgenommen.

- c₃ Plasma, welches kein sichtbares gelartiges Gerinnsel, jedoch mit dem Glasstäbchen ziehbare, diskret sichtbare Fädchen aufwies, wurde auch als "Äthanol-Test negativ" gewertet. Die entsprechenden Neugeborenen wurden in keine der oben aufgeführten Gruppen eingeordnet.

4. Fibrinogenbestimmung

a) Herstellung des Serums

In 1 ml plättchenarmen Plasmas wurden 0,3 ml Testthrombin (= 20 units) pipettiert. Das nach einer Inkubationszeit von 3 Stunden entstandene Fibringerinnsel wurde mit Hilfe eines Glasstäbchens vorsichtig entfernt. Mit dem Überstand (= Serum) wurde die Partigenplatte beschickt.

b) Herstellung der Eichlösung

Durch Auflösen eines lyophilisierten Konzentrates in 1 ml TES-Puffer (ph 7,5) wurde Standard-Human-Plasma (240 mg % Fibrinogen) hergestellt. Aus diesem Standard-Human-Plasma wurde mit Physiologischer Kochsalzlösung eine Verdünnungsreihe hergestellt:

1	:	1	entspricht	240 mg %
1	:	5	"	48 mg %
1	:	10	"	24 mg %
1	:	50	"	4,8 mg %

c) Beschickung der Partigenplatte

Die Startlöcher, der auf einer streng waagrecht stehenden Arbeitsplatte liegenden, Partigenplatte wurden mit Hilfe einer Hamilton-Spritze mit jeweils 2×10^{-6} l Testsubstanz (Eichlösung, Testplasma, Testserum) beschickt. Nach zweitägigem ruhigem Stehen wurde die Partigenplatte 48 Stunden lang gewässert (Merthiolatzusatz 1 : 1000, um ein Bakterienwachstum auf der Platte zu vermeiden)

d) Färben und Entfärben der Partigen-Platte

Die gewässerten Partigenplatten wurden 5 - 10 Minuten in einer Amido-Schwarz-Lösung gefärbt. Anschließend wurden sie sofort in einer Methanol-Eisessig-Lösung solange entfärbt, bis keine Farbschlieren mehr von der Partigenplatte abgingen.

e) Ablesen und Auswerten der Partigen-Platte

Die Plasma-Proteine diffundieren radial vom Startloch weg in eine gleichmäßig dicke, das Anti-Serum enthaltende Apgar-Gel-Schicht unter Ausbildung eines Präzipitatzylinders. Die Durchmesser der Präzipitatringe wurden abgelesen.

Die Durchmesser der Präzipitatringe sind nach beendeter Diffusion der Menge des Antigens proportional, wobei eine lineare Beziehung zwischen Antigenkonzentration und quadrierten Durchmesser besteht (Mancini und Mitarbeiter, 1965; Becker und Mitarbeiter, 1968).

Zur Auswertung wurde in einem Koordinatensystem (Abszisse: Durchmesser der Präzipitatringe im Quadrat; Ordinate: Fibrinogenkonzentration in mg %) durch die vier aus den Eichwerten gewonnenen Punkte eine Gerade gelegt. Auf ihr konnten die Fibrinogenkonzentrationen des Testplasmas und der Testseren entsprechend der abgelesenen Präzipitatring-Durchmesser ermittelt werden.

5. Wilcoxon - Test

Der Wilcoxon-Test gehört zu den statistischen Signifikanztesten.

Mit diesen können mit exakter Wahrscheinlichkeit Unterschiede zwischen Vergleichsgruppen unabhängiger Stichproben festgestellt werden.

Die Hypothese H_0 (= O-Hypothese), daß zwei Vergleichsgruppen übereinstimmen wird aufgestellt, um im Falle eines Unterschiedes verworfen zu werden. Die Wahrscheinlichkeit, eine richtige O-Hypothese zu verwerfen ist α (= Signifikanzwahrscheinlichkeit). Die O-Hypothese umfaßt auch die Gleichheit der zentralen Tendenz, d.h. insbesondere Gleichheit der Medianwerte (Medianwert = $0,5 \times n$ = Zentralwert = 2. Quartil).

Vorgehen beim Wilcoxon-Test:

Zur Berechnung der Prüfgrößen U bringt man die $(n + m)$ Stichproben in eine gemeinsam aufsteigende Reihenfolge.

Die Summe der auf Gruppe 1 entfallenden Rangzahlen sei R_1 , die von Gruppe 2 gleich R_2 .

Dann berechnet man:

$$U_1 = m \times n + \frac{m(m+1)}{2} - R_1$$

$$U_2 = m \times n + \frac{n(n+1)}{2} - R_2$$

und kontrolliert nach: $U_1 + U_2 = n \times m$

Die gesuchte Prüfgröße ist die kleinere der beiden Größen (U_1 / U_2).

Die O-Hypothese wird verworfen, wenn der berechnete U-Wert - dem kritischen Wert einer bestimmten Tabelle ist (Tabelle ersichtlich z.B. aus Documenta Geigy: Wissenschaftliche Tabellen).

C. Ergebnisse:

I. Äthanol - Test (ÄT)

Der Äthanol-Test wurde bei einem Kollektiv von 28 Neugeborenen angewandt. Die Untersuchungen ergaben folgendes:

1. Die Durchführung des Äthanol-Testes mit 0,15 und 0,30 ml ergab für beide Proben qualitativ identische Ergebnisse.
2. Bei 14 Neugeborenen ergab sich ein deutlich positiver Äthanol-Test mit einem festen gelartigen Gerinnsel (sogenannter "blubber"). Dieser "blubber" löste sich auch nach mehrmaligen Schütteln nicht auf.
3. Bei 14 Neugeborenen ergab sich ein eindeutig negativer Äthanol - Test. Das Plasma blieb vollkommen ungetrübt.

Die 14 Neugeborenen mit dem positiven Äthanol - Test werden in den nachfolgenden Untersuchungen als "Neugeborene mit positivem ÄT" bezeichnet. Diese Gruppe ist identisch mit der in der Parallelarbeit elektrophoretisch untersuchten Gruppe. Ebenso wurden 14 Neugeborene mit negativem Äthanol-Test elektrophoretisch (aus der Gruppe der 27 Neugeborenen mit negativem ÄT) untersucht, welche auch in vorliegender Studie der Gruppe der Neugeborenen mit positivem ÄT gegenübergestellt wurden (Wilcoxon-Test). Diese beiden Gruppen waren sich ähnlich in Bezug auf Geschlecht Reife und Körpergewicht.

II. Thrombocyten - Bestimmung

1. Einzelwerte:

Die Thrombocyten der Neugeborenen mit positivem ÄT bewegten sich zwischen 12 000 und 360 000 Thrombocyten / ccm (davon waren 7 - 50 % kleiner/gleich dem niedrigsten Wert der ÄT-negativen-Gruppe).

Die Thrombocytenwerte der Neugeborenen mit negativem ÄT lagen zwischen 180 000 und 490 000 Thrombocyten / ccm (siehe Tabelle 1).

2. Wilcoxon - Test:

Neugeborene mit positivem ÄT:

min. Wert:	12 000	
max. Wert:	360 000	
Medianwert:		180 000

Neugeborene mit negativem ÄT:

min. Wert:	180 000	
max. Wert:	490 000	
Medianwert:		300 000

Signifikanzwahrscheinlichkeit: $2 \alpha \leq 0,01$
 $n = 2 \times 14$

Der Wilcoxon - Test ergab eine signifikante Erniedrigung der durchschnittlichen Thrombocyten - werte der Neugeborenen mit positivem ÄT verglichen mit den Neugeborenen mit negativem ÄT.

Tabelle 1:

Thrombocytenwerte der 14 Neugeborenen mit positivem ÄT;
zum Vergleich die 14 Neugeborenen mit negativem ÄT.

	Neugeborene mit positivem ÄT	Neugeborene mit negativem ÄT
1	96 000	420 000
2	250 000	490 000
3	295 000	180 000
4	240 000	380 000
5	340 000	240 000
6	92 000	280 000
7	180 000	350 000
8	150 000	209 000
9	12 000	280 000
10	180 000	-
11	65 000	350 000
12	250 000	-
13	253 000	300 000
14	360 000	330 000

III. Fibrinogenbestimmung

1. Im Plasma:

a) Einzelwerte:

Die Fibrinogenkonzentration im Plasma der Neugeborenen mit positivem ÄT bewegte sich zwischen 110 mg % und 260 mg %; die der Neugeborenen mit negativem ÄT zwischen 160 mg % und 350 mg % (siehe Tabelle 2).

b) Wilcoxon - Test:

Neugeborene mit positivem ÄT

min. Wert:	110 mg %
max. Wert:	260 mg %
Medianwert:	202 mg %

Neugeborene mit negativem ÄT

min. Wert:	160 mg %
max. Wert:	350 mg %
Medianwert:	230 mg %

Signifikanzwahrscheinlichkeit: $2 \alpha \leq 0,05$

n = 2x14

Der Wilcoxon - Test ergab eine Verminderung der Fibrinogen - Durchschnitts - Konzentration im Plasma der Neugeborenen mit positivem ÄT verglichen mit den Neugeborenen mit negativem ÄT.

Tabelle 2:

Fibrinogenkonzentrationen im Plasma der 14 Neugeborenen mit positivem ÄT; zum Vergleich die 14 Neugeborenen mit negativem ÄT.

	Neugeborene mit positivem ÄT	Neugeborene mit negativem ÄT
1	240 mg %	260 mg %
2	190 mg %	335 mg %
3	150 mg %	225 mg %
4	145 mg %	260 mg %
5	220 mg %	185 mg %
6	170 mg %	350 mg %
7	220 mg %	160 mg %
8	-	230 mg %
9	110 mg %	280 mg %
10	260 mg %	220 mg %
11	230 mg %	215 mg %
12	220 mg %	160 mg %
13	135 mg %	230 mg %
14	202 mg %	-

2. Im Serum:

a) Einzelwerte:

Die Serumfibrinogenkonzentrationen der Neugeborenen mit positivem ÄT und die der Neugeborenen mit negativem ÄT zeigten kaum Unterschiede (siehe Tabelle 3).

b) Wilcoxon - Test:

Neugeborene mit positivem ÄT:

min. Wert:	0 mg %	
max. Wert:	4 mg %	
Medianwert:		3 mg %

Neugeborene mit negativem ÄT:

min. Wert:	0 mg %	
max. Wert:	11 mg %	
Medianwert:		3 mg %

Signifikanzwahrscheinlichkeit: $2 \alpha \geq 0,1$
n = 2x14

Auch der Wilcoxon - Test ergab keinen Unterschied zwischen den Neugeborenen mit positivem ÄT und denen mit negativem ÄT bei Berücksichtigung der Fibrinogenkonzentration im Serum.

Tabelle 3 :

FR-Antigen-Konzentrationen im Serum der 14 Neugeborenen mit positivem ÄT; zum Vergleich die 14 Neugeborenen mit negativem ÄT.

	Neugeborene mit positivem ÄT	Neugeborene mit negativem ÄT
1	1,5 mg %	0 mg %
2	0 mg %	3 mg %
3	0 mg %	3 mg %
4	4 mg %	10 mg %
5	0 mg %	3,5 mg %
6	4 mg %	0 mg %
7	4 mg %	0 mg %
8	-	7 mg %
9	4 mg %	11 mg %
10	0 mg %	3 mg %
11	3 mg %	2,5 mg %
12	3 mg %	3 mg %
13	3 mg %	4 mg %
14	3 mg %	-

IV. Apgar - Werte

1. Nach einer Minute:

a) Einzelwerte:

Die Apgarwerte nach einer Minute bewegten sich bei den Neugeborenen mit positivem ÄT zwischen 3 und 9. Die der Neugeborenen mit negativem ÄT zwischen 4 und 9 (siehe Tabelle 4).

Davon war bei den Neugeborenen mit negativem ÄT nur ein Wert kleiner als 5. Bei denen mit positivem ÄT waren 6 Werte (= 43 %) kleiner/gleich 5.

b) Wilcoxon - Test:

Neugeborene mit positivem ÄT:

min. Wert:	3	
max. Wert:	9	
Medianwert:		7

Neugeborene mit negativem ÄT:

min. Wert:	4	
max. Wert:	9	
Medianwert:		9

Signifikanzwahrscheinlichkeit: $2 \alpha \leq 0,05$
 $n = 2 \times 14$

Der Wilcoxon - Test zeigte für die Neugeborenen mit positivem ÄT einen niedrigeren durchschnittlichen Apgarwert nach einer Minute verglichen mit denen mit negativem ÄT.

Tabelle 4:

Apgarwerte der 14 Neugeborenen mit positivem ÄT eine Minute post partum; zum Vergleich die 14 Neugeborenen mit negativem ÄT.

	Neugeborene mit positivem ÄT	Neugeborene mit negativem ÄT
1	3	7
2	9	4
3	8	9
4	8	8
5	4	8
6	6	9
7	8	7
8	7	8
9	5	9
10	9	7
11	3	9
12	5	9
13	3	9
14	9	-

2. Apgarwerte 5 Minuten post partum:

a) Einzelwerte:

Die Apgarwerte der Neugeborenen mit positivem ÄT 5 Minuten post partum bewegten sich zwischen 5 und 10, die der Neugeborenen mit negativem ÄT zwischen 8 und 10 (siehe Tabelle 5).
Nur ein Wert (8) aus der Gruppe mit negativem ÄT lag unter einem Apgar - index von 9;
8 Kinder der Gruppe mit positivem ÄT (= 57 %) hatten jedoch einen Apgarwert von kleiner/gleich 7 fünf Minuten post partum.

b) Wilcoxon - Test:

Neugeborene mit positivem ÄT:

min. Wert:	5	
max. Wert:	10	
Medianwert:		7

Neugeborene mit negativem ÄT:

min. Wert:	8	
max. Wert:	10	
Medianwert:		9

Signifikanzwahrscheinlichkeit: $2 \alpha \leq 0,01$
n = 2x 14

Der Wilcoxon - Test ergab eine signifikante Verminderung der Apgarwerte der Neugeborenen mit positivem ÄT verglichen mit den Apgarwerten der Neugeborenen mit negativem ÄT.

Tabelle 5:

Apgarwerte nach 5 Minuten der 14 Neugeborenen mit positivem ÄT; zum Vergleich die 14 Neugeborenen mit negativem ÄT.

	Neugeborene mit positivem ÄT	Neugeborene mit negativem ÄT
1	5	9
2	9	10
3	9	10
4	6	9
5	5	9
6	8	-
7	9	8
8	7	9
9	7	-
10	-	10
11	7	10
12	7	10
13	5	9
14	10	9

V. Blutgas - Analyse post partum

Bei acht Neugeborenen aus der Gruppe mit positivem ÄT wurde aus klinischer Indikation eine Blutgasanalyse vorgenommen (siehe Tabelle 6).

Ebenso bei fünf Neugeborenen aus der Gruppe mit negativem ÄT; dabei wurde in zwei Fällen eine leichte Abweichung von der Norm festgestellt (pH 7,12; St. Bicarb. 14,8; pCO_2 56; pH 7,02; St. Bicarb. 12; pCO_2 54). (siehe Übersichtstabelle).

Tabelle 6:

	pH	St.Bicarb.	pCO_2
1	7,18	18	58
2	7,15	14	49
3	7,31	18	38
4	7,23	15,5	139
5	7,08	14,3	74
6	7,21	16	45
7	-	-	-
8	-	-	-
9	-	-	-
10	-	-	-
11	7,05	11	48
12	-	-	-
13	7,08	13,5	54
14	-	-	-

VI. Weitere klinische Parameter

Eine Sammlung weiterer klinischer Daten ermöglichte es, Beziehungen zwischen einigen klinischen Krankheitsbildern und positivem Äthanol - Test herzustellen. Von relevanten klinischen Komplikationen waren fast ausschließlich Kinder mit positivem Äthanol - Test betroffen (siehe Tabelle 7).

1. In fünf Fällen wurde ein Atemnotsyndrom diagnostiziert; die Kinder wurden intubiert und künstlich beatmet (eines 12 Tage lang); davon verstarben zwei Kinder. Ihre Sektion ergab hyaline Membranen (siehe Kasuistik)
2. In drei Fällen aus der Gruppe mit positivem ÄT und in einem Fall aus der Gruppe mit negativem ÄT war das Fruchtwasser grünlich verfärbt.
3. In drei Fällen aus der Gruppe mit positivem ÄT wurde Alteration der kindlichen Herztöne festgestellt, davon in einem Fall ein sogenannter "late dip".
4. Zwei Neugeborene aus der Gruppe mit positivem ÄT verstarben in der Perinatalperiode an den Folgen einer intrauterinen und perinatalen Asphyxie (siehe Sektionsbericht, Übersichtstabelle und Kasuistik).
5. In den unter 4. aufgeführten zwei Fällen wurden bei der Sektion hyaline Membranen festgestellt.
6. In einem Fall aus der Gruppe mit positivem ÄT stellte man am Geburtstermin einen Östrogenabfall fest.

7. In zwei Fällen aus der Gruppe mit positivem ÄT zeigten auch die Mütter zum Zeitpunkt der Geburt ein klinisch kritisches Krankheitsbild; sie befanden sich in einem schockähnlichem Zustand.

Tabelle 7

Klinische Daten	Neugeborene mit positivem ÄT	Neugeborene mit negativem ÄT
Atemnotsyndrom	5	-
grünes Fruchtwasser	3	1
Alteration der kindl. Herztöne	3	-
perinatal verstorben	2	-
hyaline Membranen	2	-
Östrogenabfall	1	-

VII. Legenden zu den Übersichtstabellen

1. Tabelle 8:

Übersichtstabelle der klinischen und klinisch -
chemischen Daten der 14 Neugeborenen mit posi-
tivem ÄT. Nachfolgende Daten werden in der sel-
ben Reihenfolge gebracht.

a) Teil A:

Geschlecht (m = männlich; w = weiblich)
Geburtsgewicht in g
Länge bei Geburt in cm
Geburtsmechanismus und Indikation zu einer
eventuellen geburtshilflichen Operation
Geburtsdauer (Eröffnungsperiode, Austreibungs-
periode)
Alteration der kindlichen Herztöne
Östrogenabfall zum Geburtstermin
Placentalinfarkte

b) Teil B:

Apgarwerte eine Minute und fünf Minuten post
partum
Thrombocyten pro ccm
Fibrinogenkonzentration im Plasma und Serum
in mg %
Blutgasanalyse: pH-Wert; Standard - Bicar-
bonat (mval / ml); p_{CO_2} (mmhg)
Atemnotsyndrom: Beatmung; perinataler Tod;
hyaline Membranen
Perinatale klinische Besonderheiten (bzw.
Sektionsergebnisse)

2. Tabelle 9:

Übersichtstabelle der klinischen und klinisch -
chemischen Daten der 14 Neugeborenen mit nega-
tivem Äthanol - Test.

a) Teil A:

entspricht Teil A der Tabelle 8

b) Teil B:

entspricht Teil B der Tabelle 8

Sowohl in Tabelle 8 wie auch in Tabelle 9 bedeutet:

+ : erwähntes Ereignis hat stattgefunden

- : erwähntes Ereignis hat nicht stattgefunden.

	Geschl.	Geb.-Gew.	Länge	Geb.-mech.	Indik. zur evtl. Op.	Geburtsdauer Eröff.-Periode	Austr.-Periode	grünes Fruchtwasser	Altern. d. kind. H. töne	Uterus-Abfall	Placent. Infarkte
1		3180 g	50 cm	spontan	-	4 h 3'	7'	+	-	+	+
2	w	3900 g	52 cm	Sectio	Geb.-Still	4 h 30'	-	-	-	-	-
3	m	3600 g	52 cm	Vakuum		2 h	49'	-	-	-	-
4	m	1650 g	42 cm	Sectio	Collum-Ca	-	-	-	-	-	-
5	m	2170 g	45 cm	Zange	Fußlage	4 h 15'	17'	-	-	-	-
6	m	2210 g	44 cm	Bracht	Steiß-Lage	6 h 15'	9'	-	-	-	-
7	w	2500 g	48 cm	spontan	-	5 h 50'	23'	-	-	-	+
8	m	3760 g	50 cm	Sectio	WH-Gest. Alt. d. H. töne	5 h 30'	-	-	+	-	+
9	w	3600 g	53 cm	Vakuum	Alt. d. kind. H. töne				+		
10	w	3150 g	48 cm	spontan	-	3 h 25'	5'	+	-	-	-
11	w	1670 g	44 cm	Sectio	vorz.-Lös.	-	-	-	-	-	+
12	w	3450 g	52 cm	Vakuum		4 h	12'	-	+	-	-
13		3830 g	53 cm	spontan	-	11 h 40'	16'	-	-	-	+
14	w	4000 g	54 cm	spontan	-	5 h 40'	10'	-	-	-	+

Apparwerte		Thrombo- cyten	Fibrinogkonz.		Blutgasanalyse			Atemnotsyndrom			perin.klin. Besonderheit.	
1' pp	5' pp		Plasma	serum	pH	St.Bic.	pCO ₂	Beat- mung	perin Tod	hyal. Membr.		
1	3	5	96 000	240	1,5	7,20	15	43	+	-	-	intubiert
2	9	9	250 000	190	0	7,15	14	49	-	-	-	-
3	8	9	295 000	150	0	7,31	18	38	-	-	-	7.Tag Krämpfe
4	8	6	240 000	145	4	7,23	15,5	139	+	+	+	Sektion: hyal. Membr; Petechien
5	4	5	340 000	220	0	7,08	14,3	74	+	-	-	12 Tage beatm.
6	6	8	92 000	170	4	7,21	16	45	-	-	-	5./6. Tag pp Bowlin.u. Cyan.
7	8	9	180 000	220	4	-	-	-	-	-	-	-
8	7	7	150 000	-	7	-	-	-	-	-	-	-
9	5	7	12 000	110	4	-	-	-	+	+	+	Sektion: Blut. hyal.: emb.
10	9	-	180 000	260	0	-	-	-	-	-	-	rh-Inkomp.
11	3	7	65 000	230	3	7,05	11	48	+	-	-	-
12	5	7	250 000	220	3	-	-	-	-	-	-	-
13	3	5	252 000	135	3	7,08	13,5	54	-	-	-	-
14	9	10	360 000	202	3	-	-	-	-	-	-	-

	Geb.- schl.	Geb. Gew.	Länge	Geb.- mechan.	Indikat. z. evtl. Op.	Geburtsdauer Kröf.- Periode	Austr.- Periode	Erünes Frucht- d. kind. wasser II. tone	ÜstroG. Abfall	Placent. infarkte
1	w	3360 g	49 cm	spontan	-	7 h 15'	9'	-	-	-
2	m	4350 g	54 cm	spontan	-	11 h 50'	15'	-	-	+
3	w	4200 g	52 cm	spontan	-	3 h 5'	20'	-	-	-
4	m	2740 g	51 cm	spontan	-	4 h 10'	19'	-	-	-
5	m	4000 g	52 cm	Vakuum		5 h 20'	57'	-	-	+
6		3750 g	49 cm	spontan	-	4 h 50'	5'	-	-	+
7	w	2180 g	46 cm	spontan	-	4 h 15'	15'	-	-	+
8	w	4340 g	55 cm	spontan	-	6 h 50'	11'	-	-	-
9	m	3210 g	51 cm	Seccio	Vagina u. Port. duplex	-	-	-	-	-
10		3200 g	51 cm	spontan	-	4 h 10'	32'	-	-	+
11		3460 g	51 cm	spontan	-			-	-	+
12	m	4240 g	54 cm	spontan	-	19 h 25'	11'	-	-	+
13		2650 g	48 cm	spontan	-			-	-	+
14				spontan	-			+	-	-

	Aggarwerte		Thrombo- cyten	Fibring. konz.		Blutgasanalyse			Atemnotsyndrom			perinat. klin. besonderh.
	1' pp	5' pp		Plasma	Serum	ph	St. Bic.	pCO ₂	beat- mung	perin. tod	hyal. membr.	
1	7	9	420 000	260	0	7,18	14	38	-	-	-	-
2	4	10	490 000	335	3	-	-	-	-	-	-	-
3	9	10	180 000	225	3	-	-	-	-	-	-	-
4	8	9	380 000	260	10	-	-	-	-	-	-	-
5	8	9	240 000	185	3,5	7,2	14	33	-	-	-	-
6	9	-	280 000	350	0	-	-	-	-	-	-	-
7	7	8	350 000	160	0	7,12	14,8	56	-	-	-	-
8	8	9	209 000	230	7	-	-	-	-	-	-	-
9	9	-	280 000	280	11	-	-	-	-	-	-	-
10	7	10	-	220	3	7,07	12	54	-	-	-	-
11	9	10	350 000	215	2,5	-	-	-	-	-	-	-
12	9	10	-	160	3	-	-	-	-	-	-	-
13	9	9	300 000	230	4	-	-	-	-	-	-	-
14	-	9	330 000	-	-	7,2	16	48	-	-	-	-

Tab. 10: Thrombozytenzahl, Fibrinogen im Plasma und Fibrinogen-Fibrin-Spaltprodukte im Serum, sowie Appar-Werte bei Neugeborenen mit positivem und Neugeborene mit negativem ÄT.

	Thrombozyten 1000 pro ccm Mittelwert u. Schwankungs- breite	Fibrinogen im Plasma mg pro 100 ml Mittelwert u. Schwankungs- breite	Fibrinogen- Fibrin-Spalt- produkte im Serum, mg/100ml Mittelwert u. Schwankungs- breite	Appar-Wert 1 Min. nach Geburt, Mittelwert u. Schwankungs- breite	Appar-Wert 5 Min. nach Geburt, Mittelwert u. Schwankungs- breite
Neugeborene mit positivem ÄT n = 14	180 (12) (360)	202 (110) (260)	3 (0) (4)	7 (3) (9)	7 (5) (10)
Wilcoxon - Test	$2\alpha \leq 0,01$	$2\alpha \leq 0,05$	$2\alpha \geq 0,1$	$2\alpha \leq 0,05$	$2\alpha \leq 0,01$
Neugeborene mit negativem ÄT n = 14	300 (180) (490)	230 (160) (350)	3 (0) (11)	9 (4) (9)	9 (8) (10)

D. Kasuistik

Beschreibung von zwei Fällen aus der Gruppe der
Neugeborenen mit positivem Äthanol - Test.

Fall I: Kind Nr. 9

1. Geburtsanamnese:

Termingerechte Geburt (Mutter IV. Para),
unauffälliger Schwangerschaftsverlauf.

Vakuumentextraktion (Indikation: schlechte
Herztöne) normale Lage; reifes Kind;

Geburtsgewicht: 3600 g

Länge: 50 cm

post partum: cyanotisch; Herzfrequenz kurze

Zeit < 100 ; Astrup-Werte:

pH 7,06; St.Bicarb. 13,5;

pCO₂ > 150 ;

Therapie: mechanische Beatmung; Na-Bicarbonat;
Perphylon;

Notfallverlegung in Kinder-Poliklinik!

2. Aufnahmeanamnese:

Kephalhämatom; Lungen belüftet; links feuchte
RG; Herzaktion regelmäßig; kein Geräusch;
Leber 1 cm vergrößert; Milz palpabel; über-
all auf der Haut petechiale Blutungen; teil-
weise flächenhafte Suquillation; Spontanbe-
wegungen verlangsamt; Berührungsempfindlich-
keit und Bewegungsautomatismen herabgesetzt;
Reflexe und Augenbewegungen nicht auslösbar.

3. Laborwerte:

Thrombozyten pp 12 000; 4 Std. pp 8 000;
Hb. 17,6; Ery's 4,1; Leukozyten 36 000 ;
Blutzucker 53 mg %; Serumelektrolyte normal; Bilirubin 3,02;

Astrup-Werte: 4 Std. pp: pH 7,22;
St.Bicarb. 12,5; pCO_2 33;
base excess: - 11,8
8 Std. pp: pH 6,83;
St.Bicarb. 7,0; pCO_2 53,5;
Fibrinogen: 96 mg % (stark vermindert)

4. Therapie und Verlauf in der Kinder-Poliklinik

5 %-ige Glukose + Na-Bicarbonatin Nabelvenenkatheter + Solu-Decortin i.v.

Intubation und Beatmung;

4 Std. pp Cyanose, Bradycardie (70), Trachealtubus durch Thrombus verstopft, Blutungen in Mundhöhle und Trachea, Antibiotica-Prophylaxe;

nach 6-stündiger Therapie kaum noch Eigenatmung;

Gabe von Liquemin: klinische Diagnose: "Verbrauchs-koagulopathie".

11 Std. pp exitus letalis.

5. Sektionsbericht:

makroskopisch:

multiple petechiale Hautblutungen, kleinflächige Blutungen: Peri- und Epicard, Trachealschleimhaut, Bronchusschleimhaut, Oesophagus, Magenschleimhaut, Nebennierenkapsel, Harnblasenschleimhaut, Pleura, Colon;

akute Lungenstauung, mittelgradige akute Stauung der Organe des großen Kreislaufes.

histologisch:

Nebenniere: kleines Neuroblastom,

Lunge: hochgradige Stauung, intraalveoläre
Hämorrhagien, intrakapilläre Fibrin-
schlieren,

Milz und Leber: akute Stauung,

Niere: mäßige Stauung, in den kleinen Ar-
terien und Arteriolen, Thrombozyten-
aggregate und Fibrinschlieren,

Todesursache: Lungeninsuffizienz und Herzversagen,

Äthanol-Test: post partum: positiv,
1 Stunde ante finem
(aus Nabelvenenkatheter)
negativ,

Bakteriologischer Untersuchungsbefund:

Herzblut: Enterokokken, Keime der Klebsiella-
Enterobakter-Gruppe,

Mittelohr: Klebsiella-Enterobakter-Gruppe.

Fall II: Kind Nr. 1

1. Geburtsanamnese:

Termingerechte Geburt:

vorzeitiger Blasensprung, grünes Fruchtwasser,

Geburtsgewicht: 3 180 g

Länge: 50 cm

post partum: weiß asphyktisches, reifes Neugebo-
renes, Astrup-Werte: pH 7,18,
St.Bicarb. 18; pCO₂ 58,
ausgeprägte Plazenta-Infarkte,
96 000 Thrombozyten,

Therapie: Asphyxie-Behandlung (Lorfan, Perphyllon,
Kalzium, Intubation)

Nabelkatheter, 25 Min. mechanische Be-
atmung,

Notfallverlegung nach Harlachinger - Kinderklinik

2. Aufnahmeanamnese:

Atmung unregelmäßig, flach, frequent,

Muskeltonus: schlaff,

Herz: ohne Befund,

Lunge: lautes Knistern, deutliche Einziehungen,

3. Thrombozyten: 43 000

4. Weiterer Verlauf:

Zyanose - Anfälle, Atmung sistiert, kommt wieder spontan in Gang, die geschilderten Anfälle wiederholen sich mehrfach, daraufhin:

Bird-Beatmung,

nach einigen Tagen: Extubation, gute Spontanatmung, gute Entwicklung.

E. Diskussion:

Wie aus den vorliegenden Untersuchungen ersichtlich wird, ist ein positiver Äthanol - Test oft mit einer Reihe klinischer Symptome (z.B.: Thrombocytenabfall, niedrige Apgarwerte) korreliert, welche auf eine Störung in der Hämostase im Sinne einer beginnenden oder schon manifesten Verbrauchskoagulopathie hinweisen.

Als Verbrauchskoagulopathie wird das Krankheitsbild bezeichnet, welches durch den Verbrauch von Thrombocyten und Gerinnungsfaktoren (z.B.: Fibrinogen), durch Schock, durch Auftreten von Gerinnseln in der terminalen Strombahn (z.B.: Lunge, Niere) und eventuell zusätzlich durch eine hämorrhagische Diathese charakterisiert ist (Lasch und Mitarbeiter, 1961, 1967). Der Verbrauch von Fibrinogen spiegelt sich in einer erhöhten Fibrinämie wieder, welche mit dem Äthanol-Test nachgewiesen werden kann.

Die für die Fibrinbildung maßgebliche Reaktion ist die Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin unter dem Einfluß von Thrombin. Thrombin (Molekulargewicht 32 600) spaltet vom Fibrinogenmolekül die Peptide A und B ab (Übersicht bei Seegers). Es spricht vieles für die Annahme, daß zuerst das Peptid A vom Fibrinogenmolekül abgetrennt wird und die Abspaltung des Peptids B erst im weiteren Verlauf der Reaktion erfolgt (Shainoff und Page, 1960). Durch diesen proteolytischen Vorgang entstehen Fibrinmonomere, welche im Zustand der Hyperkoagulolabilität und bei intravasaler Gerinnung vermehrt auftreten.

Somit wäre die Demonstration von löslichem Fibrin im Blut ein Indikator für die intravasale Gerinnung. Lösliches Fibrin kann zusammen mit Fibrinogen mit verschiedenen Methoden (z.B.: Kälteinkubation, Addition von Protaminsulfat) präzipitiert werden. Jedoch der schlüssige Nachweis, daß solche Präzipitate immer Fibrin enthalten fehlt noch.

Das Gelieren des Plasmas mit Äthanol beim Äthanol - Test scheint nur bei Anwesenheit einer bestimmten Menge löslichen Fibrins aufzutreten. So ist der Äthanol-Test vielleicht ein spezifischerer Indikator für lösliches Fibrin.

Die Annahme, daß der Äthanol - Test die Fibrinämie widerspiegelt, wurde durch die N - terminale Aminosäuren-analyse von Plasmafraktion I und von Äthanol induzierten Plasma - Gelen von Patienten mit intravasaler Gerinnung bestätigt (Godal und Abildgaard, 1970).

Weitere Arbeiten (Kierulf und Mitarbeiter, 1970; Streiff und Mitarbeiter, 1968; Kuhn und Graeff, 1970) haben gezeigt, daß der Test ein Indikator für lösliches Fibrin im Plasma ist und sich zur Früherkennung der disseminierten intravasalen Gerinnung als günstig erwiesen hat.

Ist eine gewisse Menge löslichen Fibrins im Plasma vorhanden, so entsteht ein Gel durch Addition mit Äthanol. Der Test ist von der Fibrinogenkonzentration abhängig; ist die Fibrinogenkonzentration im Plasma sehr niedrig, wird der Test immer negativ ausfallen.

In vorliegender Studie wurde der Äthanol - Test sowohl mit 0,15 ml als auch mit 0,30 ml Äthanol - TES - Pufferlösung pro ml Testplasma ausgeführt. Beide Ansätze zeigten für das jeweilige Testplasma ein qualitativ identisches Ergebnis.

Einer exakten Abnahmetechnik wird bei Gerinnungs- und Fibrinolyseuntersuchungen entscheidende Bedeutung beigemessen. Unvollständige Vermischung des gewonnenen Blutes mit dem Antikoagulans könnte Fibrin entstehen lassen. Verlängerte Stauung und zu kleiner Blutfluß könnte vielleicht ein positives Testergebnis bewirken. Gmürr und Straub (1970) haben durch vergleichende Untersuchung verschiedener Entnahmetechniken gezeigt, daß nur durch exakte einmalige Funktion der Nabelvene zuverlässige Ergebnisse gewonnen werden. Außerdem halten sie den Zusatz eines Fibrinolysehemmers für unerlässlich. Bei Verwendung der entsprechenden Technik jedoch, besteht die Ansicht, daß ein positiver Äthanol - Test eine Hyperkoagulabilität anzeigt.

Die Fibrinogenkonzentrationen im Plasma der Neugeborenen mit positivem ÄT bewegten sich zwischen 110 mg % und 260 mg %, die der Neugeborenen mit negativem ÄT zwischen 160 mg % und 350 mg %. Der Wilcoxon - Test ergab eine Verminderung der Fibrinogen - Konzentration im Plasma der Neugeborenen mit positivem ÄT, verglichen mit den Neugeborenen mit negativem ÄT.

Fibrinogen wird im Zusammenhang mit der Bildung intravasaler Gerinnsel verbraucht, der Fibrinogenspiegel im Blut sinkt ab. Die dabei entstehenden löslichen Fibrinmonomer - komplexe können schon vor dem Auftreten von Gerinnseln mit Hilfe des Äthanol - Tests nachgewiesen werden. Man kann sie als Indikator einer intravaskulären Thrombinaktivität auffassen (Profibrin, Apitz, 1973; Kältepräzipitierbares Fibrinogen, Korst und Katochwill, 1955; Heparinpräzipitierbares Fibrinogen, Thomas und Mitarbeiter, 1954; Cryofibrin, Shainoff und Page, 1960; Protaminsulfatetest, Lipinski und Mitarbeiter, 1968; Kuhn und Graeff 1970).

Wahrscheinlich werden diese löslichen Fibrinogen-Fibrinmonomer-komplexe rasch mit einer Halbwertszeit von wenigen Stunden durch das retikuloendotheliale System und durch zirkulierende Granulocyten aus der Zirkulation entfernt, wie es von Gans und Lowman (1967) für die Leber und von Riddle und Mitarbeitern (1964) für Granulocyten des strömenden Blutes gezeigt werden konnte. Außer dem Retikuloendothelialen System sind die physiologischen Inhibitoren der Gerinnung und die endogene Fibrinolyse von Bedeutung.

Ausmaß und Persistenz der Fibringerinnsel sind abhängig von der Effektivität der Gegenregulation (Margaretten und Mitarbeiter, 1964; Graeff und Mitarbeiter, 1967, 1968; Beller und Mitarbeiter 1969).

Als Ausdruck der Auflösung von Fibringerinnseln, werden bei disseminierter intravasaler Gerinnung Spaltprodukte des Fibrins in der Zirkulation beobachtet.

Spaltprodukte des Fibrinogens sind wahrscheinlich das seltenere Ereignis, sie werden vor allem bei therapeutischen Fibrinolyse bei überschießenden Reaktionen nach disseminierter intravasaler Gerinnung und bei den seltenen idiopathischen Hyperfibrinolyse gesehen. In Anbetracht der Ähnlichkeit von Fibrinogen und Fibrinabbauprodukten ist eine Differenzierung nur schwer möglich. Physikochemische Eigenschaften und Molekulargröße wechseln bei den Fibrinogen - Fibrin - Spaltprodukten in Abhängigkeit von Plasminaktivität und Dauer der Fibrinolyse.

In der vorliegenden Studie zeigten die Serum - FR - Antigenkonzentrationen keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Quantität des Auftretens zwischen beiden Gruppen. Auch der Wilcoxon - Test ergab keinen Unterschied.

Die Erfassung hochmolekularer Fibrinogenderivate war mit der angewandten Methode nicht möglich. Diese Derivate wurden in der Parallelarbeit mit Hilfe der PAA - Gel - Elektrophorese und der Intragelimmunpräzipitation nachgewiesen. Die dort untersuchten 14 Neugeborenen mit positivem ÄT und die 14 Neugeborenen mit negativem ÄT waren mit der Äthanol - Test - positiven bzw. ÄT - negativen Gruppe die in dieser Arbeit untersucht wurden identisch. Es wurden zwei Fibrinogenderivate mit einem höheren Molekulargewicht als dem des Fibrinogens gefunden, die praktisch ausschließlich in der Gruppe der Neugeborenen mit positivem ÄT auftraten (Graeff, v. Hugo und Mitarbeiter 1973).

Die Thrombocytenwerte der Neugeborenen mit positivem ÄT bewegten sich zwischen 12 000 und 360 000 Thrombocyten/ccm. Davon waren 50 % kleiner/gleich dem niedrigsten Wert der ÄT - negativen Gruppe. Die Werte der ÄT - negativen Gruppe bewegten sich zwischen 180 000 und 400 000 Thrombocyten/ccm. Der Wilcoxon - Test ergab eine signifikante Erniedrigung der Thrombocyten bei den Kindern mit positivem ÄT gegenüber der Vergleichsgruppe (Main, 1973). Eine Thrombocytopenie wird bei fast allen Formen der intravaskulären Gerinnung beobachtet. Der Abfall der Thrombocyten im strömenden Blut geht einher mit einem Freiwerden von Plättchenfaktor III (Horowitz und Mitarbeiter, 1962). Es ist zwar nicht erwiesen, daß die Plättchenaggregation mit dem Freiwerden von Plättchenfaktor III der Auslösungsmechanismus der intravasalen Gerinnung ist. Jedoch ist anzunehmen, daß die Thrombocytopenie bei der Gruppe von Neugeborenen mit einem positivem ÄT im Zusammenhang mit der Fibrinogenverminderung Ausdruck intravaskulärer Gerinnung im Sinne der Verbrauchskoagulopathie ist.

Die Apgar - Werte der ÄT - positiven Gruppe bewegten sich zwischen 3 und 9. Die der ÄT - negativen Gruppe zwischen 4 und 9. Davon war bei der ÄT - negativen Gruppe nur ein Wert kleiner als 5, bei der ÄT - positiven Gruppe waren 6 Werte (= 43 %) kleiner/gleich 5. Auch der Wilcoxon - Test ergab einen niedrigeren Apgar - Wert für die ÄT - positive Gruppe.

Die Apgarwerte der ÄT - positiven Gruppe nach 5 Minuten lagen zwischen 5 und 10, die der ÄT - negativen Gruppe zwischen 8 und 10. Nur ein Wert (8) der ÄT-negativen Gruppe lag unter einem Apgarindex von 9; 8 Neugeborene der ÄT - positiven Gruppe jedoch hatten einen Apgarwert von kleiner/gleich 7 fünf Minuten post partum. Der Wilcoxon - Test ergab auch für den Apgarwert 5 Minuten post partum eine signifikante Verminderung bei der ÄT - positiven Gruppe.

Die gemeinsame Betrachtung der Apgar - Werte zusammen mit einer Reihe anderer klinischer Parameter (Blutgasanalyse, Fruchtwasser, Alteration der Herztöne, Atemnotsyndrom) läßt deutliche Zeichen kindlicher Asphyxie bei den Neugeborenen mit positivem ÄT erkennen.

Diese Befunde geben Anlaß, die Bedeutung der Azidose in der Perinatalperiode für das Auftreten der disseminierten intravasalen Gerinnung zu diskutieren. Sie stehen im Einklang mit Untersuchungen von Bleyl, Ratherford (1966) und Mammen (1969) in denen im Tierexperiment die Bedeutung der Azidose bei disseminierter intravasaler Gerinnung herausgestellt wurde. Es würde zu weit führen, in der Azidose des Blutes den Auslösungsmechanismus intravaskulärer Gerinnungsvorgänge zu sehen. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt erscheint eher der Schluß berechtigt, daß Azidose ebenso wie intravaskuläre Gerinnung Ausdruck einer kindlichen Hypoxie sind. Selbstverständlich können Azidose und intravaskuläre Gerinnung den Zustand der gestörten Stoffwechselvorgänge in der Mikrozirkulation perpetuieren.

In der Studie von Kuhn und Bröcker wird diskutiert, daß der Zeitfaktor beim Zustandekommen einer mit dem Äthanol-Test nachweisbaren Bildung von löslichem Fibrin eine wesentliche Rolle spielt. Die in der vorliegenden Arbeit vereinzelt auftretenden niedrigen Apgarwerte nach einer Minute und die vereinzelt leicht azidotischen Blutgaswerte bei der ÄT - negativen Gruppe könnten der Ausdruck einer während der Austreibungsperiode entstandenen kurzfristigen Asphyxie sein, welche jedoch nach kurzer Zeit beseitigt war (siehe Apgar - Werte nach 5 Minuten). Man könnte also vermuten, daß Hypoxie, Azidose und inadäquate Kapillarperfusion eine bestimmte Zeitspanne andauern müsse, um Veränderungen des plasmatischen Gerinnungssystems im Sinne einer disseminierten intravasalen Gerinnung hervorzurufen und eine mit dem Äthanol - Test meßbare Bildung löslicher Fibrin - monomere zu bewirken.

Fünf Neugeborene der ÄT - positiven Gruppe zeigten ein Atemnotsyndrom, davon verstarben zwei perinatal mit histologisch gesicherten hyalinen Membranen und Zeichen der Koagulopathie. Für Diagnostik und Prophylaxe der perinatalen disseminierten intravasalen Gerinnung könnte man also die routinemäßige Anwendung des Äthanol - Testes nach Godal und Abildgaard als Screening - Test diskutieren. Die Frage einer medikamentösen Prophylaxe am so ausgewählten Patientengut muß durch zukünftige klinische Untersuchungen beantwortet werden.

F. Zusammenfassung:

1. Nabelvenenblut von 56 Neugeborenen wurde mit Hilfe des Äthanol - Tests nach Godal und Abildgaard untersucht. Bei 14 Kindern ergab sich ein positiver Test.
2. Den 14 Neugeborenen mit positivem Äthanol - Test wurde eine Gruppe von 14 Neugeborenen mit negativem Äthanol - Test gegenübergestellt.
3. Es wurden ihre Thrombocytenwerte, die Fibrinogenkonzentrationen im Plasma und Serum und die Apgarwerte nach einer und nach fünf Minuten post partum vergleichend untersucht und der Wilcoxon - Test angewandt; dazu wurde eine Reihe klinischer Daten (Blutgaswerte, Fruchtwasser, Herztöne, Atemnotsyndrom und perinataler Verlauf) gesammelt.
4. Die Äthanol-Test positive Gruppe zeigte eine signifikante Erniedrigung der Fibrinogenkonzentration im Plasma, einen signifikanten Abfall der Thrombocyten, signifikant erniedrigte Apgarwerte und andere Zeichen der perinatalen Asphyxie.
5. Fünf Neugeborene der ÄT - positiven Gruppe zeigten ein Atemnotsyndrom, davon verstarben zwei perinatal und wiesen bei der Sektion hyaline Membranen auf.
6. Ein positiver Äthanol - Test ist häufig korreliert mit Zeichen kindlicher perinataler Asphyxie und den Zeichen einer drohenden oder beginnenden disseminierten intravasalen Gerinnung. Seine Verwendung als Screening - Test ist zu diskutieren.
7. Die Äthanol - Test positive und die Äthanol - Test negative Gruppe wurden in der Parallelarbeit mit biochemischen Methoden untersucht. Die in vorliegender Studie gefundenen Ergebnisse wurden dadurch bestätigt.

1. Amris, C.J.: Inhibition of thromboplastic activity by M. Hilden: Trasylol. In vitro investigations concerning the mechanism of inhibition. Scand.J.Haemat.4 (1967) 3
2. Apitz, K.: Über Profibrin. I. Die Entstehung und Bedeutung des Profibrins im Gerinnungsverlauf. Z.ges.exp.Med. 101 (1937) 552
3. Beller, F.K.
H. Graeff
F. Gorstein: Disseminated intravascular coagulation during the continuous infusion of endotoxin in rabbits. Morphological and physiological studies. Amer.J.Obstet.Gynec.103 (1969) 544
4. Beller, F.K.: Experimental animal models for DIC. In : Methods and theories of blood coagulation, hsg. von N.Bang, F.K.Beller, E.Deutsch, E.Mammen.Academic Press, New York; Thieme, Stuttgart 1970
5. Beller, F.K.: Ätiologie und Pathogenese von Gerinnungsstörungen unter der Geburt. Geburtsh. und Frauenheilk. 28 113-132 (1968)
6. Berg, D.: Schwangerschaftsberatung und Perinatalogie. G.Thieme, Stuttgart 1972
7. Bergentz, S.E.: The effect of dextran of various molecular weight on the coagulation in dogs. O. Eiken
I.M. Nilsson
Thrombos.Diathes.Haemorrh. 6 (1961) 15
8. Berglund, G.: The fibrinolytic activity in the newborn. Acta paediatr.scand. 47,511 (1958)
9. Bleyl, U.: Pathophysiologische Aspekte der intrauterinen und perinatalen Asphyxie. Diagnostik Woche 1970 - 1

20. Boyd, J.F.: Disseminated fibrin thromboembolism in stillbirths: a histological picture similar to one form of maternal hypofibrinogenaemia. J.Obstet.Gynec.Brit.Cwlth.73 (1966) 629
21. Corrigan, J.J.jr. Changes in blood coagulation system associated with septicemia. W.L. Ray N. May: New Engl.J.Med. 279 (1968) 851
22. Everson, St.: Die Rolle der Thrombocyten für die Auslösung intravaskulärer Gerinnung. Bibliotheca Haematologica, 1969, Karger, Basel
23. v.Felten, A. Coagulation studies of cord blood, with special reference to "fetal fibrinogen". P.W. Straub: Thrombos.Diathes.Haemorrh. 22 (1969) 273
24. Gans, H. The uptake of fibrin and fibrin-degradation products by isolated perfused rat liver. J.T. Lowman: Blood 29 (1967) 526
25. Gmürr, J.P. Blutgerinnung und Fibrinolyse im Nabelschnurblut. P.W. Straub: Thrombos.Diathes.Haemorrh. 23, 82 (1970)
26. Godal, H.C. The ethanol test - an indicator of fibrinemia. U. Abildgaard P. Kierulf: Coagulation Vol.3, No 4, p 343 a 345
27. Godal, H.C. Gelation of soluble fibrin in plasma by ethanol. Scand.J.Haemat. 3 (1966) 342
28. Graeff, H. Verbrauchskoagulopathie und Lysekoagulopathie bei menschlichen Äquivalenten des Sannelli-Schwartzman-Phänomens (generalisiertes Schwartzmann-Phänomen). W. Kuhn U. Bleyl: Thrombos.Diathes.Haemorrh. 17 (1967) 144
29. Graeff, H.: Disseminierte intravasale Gerinnung während der Infusion von Endotoxin. Ein Modellversuch am Tier. Habilitationsschrift, Heidelberg 1968
- 29a Graeff, H. Fibrinogen derivatives with a molecular weight higher than the parent molecule in cord vein plasma of newborns. R.v.Hugo W.Kuhn H.Scholz A.Ernet: Klinische Wochenschrift (in press) 1973

30. Graeff, H. Fibrinolytic enzyme system of kidney re-
P.S. Mitchell lated to renal function after infusion of
F.K. Beller: endotoxin in rabbits. Lab. Invest. 19 (1968) 169
31. Hathaway, R.M.: Syndromes of disseminated intravascular
 coagulation. Thomas, Springfield 1966
32. Hathaway, R.M. Disseminated intravascular coagulation in
M.M. Mull the newborn.
G.S. Pechet Pediatrics, 43 (1969) 232
33. Hartmann, J.R. Disorders of blood coagulation during the
D.A. Howell first week of life.
L.K. Diamond: Amer. J. Dis. Childh. 90, 594 (1955)
34. Horowitz, H.J. Effects of bacterial endotoxin on rabbits
R.M. Des Prez platelets. II. Enhancement of platelet 3
E.W. Hook: activity in vitro and in vivo.
 J. exp. Med. 116 (1962) 619
35. Karitzky, D Fibrinogen turnover in the premature infant
N. Kleine with and without idiopathic respiratory
W. Pringheim distress syndrome.
U. Küntzer Acta paediat. scand. 60; 465-470 (1971)
36. Karitzky, D. Fibrinogen and fibrinolysis in the respira =
W. Fringsheim tory distress syndrome : Observation during
W. Künzer the first day of life.
 Acta paediat. scand. 59 (1970) 281
37. Kierulf, P. Quantitation of soluble fibrin in plasma by
U. Abildgaard N-terminal amino acid analysis in dissemi =
H.C. Godal : nated intravascular coagulation.
 XIII. Intern. Congr. Haematol. Abstract Volume
 292 (1970)
38. Korst, D.R. "Cryofibrinogen" in a case of lung neoplasm
C.H. Kratochvill associated with thrombophlebitis migrans.
 Blood 10 (1955) 945
39. Künzer, W.: Die Blutgerinnung bei Neugeborenen und ihre
 Störungen. Klin. Wschr. 1-13 (1971)

40. Künzer, W.: Zur Physiologie der Blutgerinnung beim Neugeborenen. Dtsch. med. Wschr. 89 (1964) 1005
41. Kuhn, W.: II. Indikationsstellung zur Heparinprophylaxe beim septischen Abort. (Patho-anatomischer Nachweis von Fibrinmonomeren nach Endotoxin). Diathes. Haemorrh. Suppl. 1970
42. Kuhn, W.
H. Graeff: Prophylaktische Maßnahmen beim septischen Abort. In: Septischer Abort und bakterieller Schock. Hrsg. J. Zander, Springer, Berlin 1968
43. Kuhn, W.
H. Graeff
U. Bleyl: Disseminierte intravaskuläre Gerinnung im fetalen Organismus bei septischen Komplikationen in der Schwangerschaft. In: Beiträge zur Pathophysiologie und Chemie der Endotoxine. Hrsg. B. Urbascheck, Springer, Berlin 1970
44. Kuhn, W.
H. Graeff: Gerinnungsstörungen in der Geburtshilfe. G. Thieme, Stuttgart 1970
45. Kuhn, W.
H. Graeff: Verbrauchskoagulopathie und Lysekoagulopathie bei geburtshilflichen Blutungen. Geburtsh. und Frauenheilk. 26 (1966) 913
46. Lasch, H.G.
D.C. Heene
K. Huth
W. Sandritter: Pathophysiology, clinical manifestations and therapy of consumption coagulopathy (Verbrauchskoagulopathie). Amer. J. Cardiol. 20 (1967) 381
47. Lasch, H.G.
H.J. Krecke
F. Rodriguez-Erdmann
H.H. Sessner
G. Schütterle: Verbrauchskoagulopathie (Pathogenese und Therapie). Folia haemat., Frankfurt, N.F. 6 (1961) 326
48. Lasch, H.G.
D.C. Heene: Methoden zur Untersuchung des Blutgerinnungs- und Fibrinolyse systems. Internist 9 (1968) 42

49. Mancini, G. J.P. Vaerman A.O. Carbonara H.F. Heremans: A single-radial-diffusion method for the immunological quantitation of proteins. In: Proceedings XI.Colloquium proteins of the biological fluids.Hrsg.H.Peeters, Elsevier, Amsterdam 1964
50. Margaretten, W. H.O. Zunker D.G. Mc Kay: Induction of the generalized Shwartzman-reaction in pregnant rats by intravenous infusion of Thrombin.Lab.Invest.13 (1964) 552
51. Mc Kay, D.G.: Disseminated intravascular coagulation. An intermediary mechanism of disease. Harper & Row, New York 1965
52. Mc Kay, D.G.: The pathologic anatomy of eclampsia, bilateral renal necrosis, pituitary necrosis and other acute fetal complications of pregnancy and its possible relationship to the generalized Shwartzman-phenomen. Amer.J.Obstet.Gynec. 66 (1953) 507
53. Mc Kay, D.G. G. Müller-Berghaus: Therapeutic implications of disseminated intravascular coagulation. Amer.J.Cardiol.20 (1967) 392
54. Mc Kay, D.G. O. Gitlin J.M. Craig: Immunochemical demonstration of fibrin in the generalized Shwartzman reaction. Arch.Path.67 (1959) 270
55. Müller-Berghaus, G. E. Davidson D.G. Mc Kay: Prevention of the generalized Shwartzman reaction in pregnant rats by alpha-adrenergic blockade.Obstet.and Gynec.30 (1967) 774
56. Riddle, J.M. M.J. Barnhart: Ultrastructural study of fibrin dissolution via emigrated polymorphonuclear neutrophils.Amer.J.Path.45 (1964) 805
57. Rutherford, R.B. R.L. West R.M. Hardaway: Coagulation changes during experimental haemorrhagic shock. Clotting activity, contribution of splanchnic circulation and acidosis as controlled by THAM. Ann.Surg.164 (1966) 203

58. Saling, E. Das Kind im Bereich der Geburtshilfe.
Thieme, Stuttgart 1966
59. Schneider, Ch.: Fibrin embolism (disseminated intravascular coagulation) with defibrination as one of the endresults during abruptio placentae.
Surg.Gynec.Obstet.92 (1951) 27
60. Seegers, W.H. The nature of blood coagulation mechanism
Ch. Schneider: and its relationship to some unsolved problems in obstetrics and gynecology.
Suppl.Amer.J.Obstet.Gynec.61A (1951) 469
61. Selye, H.: Thrombohaemorrhagic phenomena
Thomas, Springfield 1966
62. Shainoff, J.R. Cofibrins and fibrin intermediates as indicators of thrombin activity in vivo.
I.H. Page: Circulat.Res.8 (1960) 1013
63. Stark, Ch.R. Intravascular coagulation and hyaline membrane disease of the newborn.
D. Abramsow Lancet 1968/I 1180
V. Erkan:
64. Streiff, F. Difficultés du diagnostic biologique du syndrome de coagulation intravasculaire disséminée.Nouvelle Revue Française
A. Peters Hémat.Jan. (1968) 104
P. Alexandre:
65. Thomas, L. Cold-precipitation by heparin of a protein in rabbit and human plasma.
R.T. Smith Proc.Soc.exp.Biol.86 (1954) 813
R.v.Korff:
66. Zander, J.: Septischer Abort und bakterieller Schock.
Springer, Berlin 1968

Für die Überlassung des Themas möchte ich meinem verehrten Doktorvater, Herrn Priv.-Doz.Dr.med.Henner Graeff aufrichtig danken. Er war sowohl im experimentellen Stadium der Arbeit, als auch bei der Auswertung der Ergebnisse jederzeit gerne bereit mir wertvolle Hilfe zu gewähren.

Dank schulde ich auch Herrn Prof.Dr.med.Josef Zander für die Arbeitsmöglichkeit an seiner Klinik und die freundliche Übernahme der Mitberichterstattung.

Ebenso sei an dieser Stelle der kollegialen Zusammenarbeit mit Herrn Dr.R.v.Hugo gedacht. Für die gewissenhafte technische Aufarbeitung des Materials bedanke ich mich bei Frl. Eva Hoffmann. In bester Erinnerung wird mir die harmonische Zusammenarbeit mit meinem Freund und Kommilitonen Albert Ernst bleiben, der durch seine tatkräftige Hilfsbereitschaft wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beitrug.

Lebenslauf:

Am 8.3.1947 wurde ich in Fürth am Berg, Kreis Coburg, geboren. Meine Eltern sind Alois und Hildegard Scholz, geb. Nendza.

- 1953: Eintritt in die Volksschule Leobendorf bei Laufen
- 1957: Eintritt in die Oberrealschule Mühldorf-Inn
- 1965: Übertritt in das staatliche Landschulheim Marquartstein
- 1967: Abitur am staatlichen Landschulheim Marquartstein und Immatrikulation an der veterinärmedizinischen Fakultät der Lud.-Max. Universität München
- 1968: Ablegung der naturwissenschaftlichen Vorprüfung, anschließend Übertritt an die medizinische Fakultät der Lud.-Max. Universität München
- 1970: Ablegung der ärztlichen Vorprüfung
- 1972: Verheiratung mit Ulrike Scholz, geb. Scholz
- 1973: Ablegung der ärztlichen Prüfung an der Lud.-Max. Universität München und Beginn der Medizinalassistentenzeit im Städt.Krankenhaus München-Schwabing

